مهندسی ژنتیک و ایمنی زیستی
ISSN 2588-5073 چاپی
ISSN 2588-5081 الکترونیکی
دوره ٦، شماره ۲، پاییز و زمستان ۹٦
صفحه ۳۷۷-۳٦۳

Genetic Engineering and Biosafety Journal
Volume 6, Number 2

پژوهش های P53 و درمان سرطان

P53 researches and cancer therapy

ناصر پولادی[1*]، رقیه دهقان الوار[2]، محمد علی حسین پور فیضی[3]، سپهر عبدالهی[1]، معصومه ولی پور[1]

Nasser Pouladi[1]*, Roghayeh Dehghan Alvar[2], Mohammad Ali Hossein Pour Feizi[3], Sepehr Abdolahi[1], Masoumeh Valipour[1]

۱- گروه زیست شناسی ، دانشکده علوم، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران ۲- دانشجوی دکتری گروه زیست شناسی مولکولی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان،اصفهان، ایران ۳- گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

1.Department of Biology, Faculty of Science, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran
2.Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3.Department of Animal Biology, Faculty of Natural Science, Tabriz University, Tabriz, Iran

نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: N.pouladi@azaruniv.edu

(تاریخ دریافت: ۹٦/۷/۲۱- تاریخ پذیرش: ۹٦/۱۲/۲۰)

چکیده

از زمان کشف P53 در سال ۱۹۷۹ به عنوان یک آنتی ژن توموری تا به امروز که جایگاه آن در قالب یک ژن سرکوبگر توموری مهم تثبیت شده است بیش از شصت و چهار هزار مقاله و گزارش پژوهشی با نام این پروتئین، در PubMed منتشر شده است. هرچند نتایج این پژوهش ها به روشن شدن ساختار، عملکرد و تنظیم P53 کمک کرده‌اند با این حال باعث به وجود آمدن ابهام ها و پرسش های بیشتری پیرامون این پروتئین شده‌اند. شناسایی ایزوفرم های مختلف P53، کشف یک آنتی سنس طبیعی (WraP53) P53و نقش های مهم این ژن در فرآیند هایی چون طول عمر، پیری و سوخت و ساز موجب شده‌اند که P53 همچنان مولکولی جذاب برای تحقیق و بررسی باقی بماند. انتقال نسخه سالم P53 به سلول های سرطانی دارای نقص در P53 و معرفی مولکول های کوچکی که پروتئین P53 جهش یافته را فعال می‌کنند و یا فعالیت تنظیم کننده مهم آن یعنی پروتئین MDM2 را مهار می‌کنند از جمله روش های درمانی سرطان هستند که بر مبنای P53 توسعه یافته‌اند. در مقاله‌ی حاضر تلاش شده است به مرور کلی تاریخچه و عملکرد های P53 پرداخته شود و روش های درمانی توسعه یافته بر مبنای خاصیت آنتی توموری آن مورد بحث قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی

P53،
آسیب DNA،
پروتئین های سرکوبگر تومور،
نئوپلاسم

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1396.6.2.11.5]

مقدمه

P53 یک عامل رونویسی فسفوپروتئینی است که بیان بیش از ۲۵۰۰ ژن هدف را تنظیم می‌کند و در فرآیند های مختلف سلولی همچون حفظ ثبات و پایداری ژنوم، طول عمر، سوخت و ساز و مهمتر از همه سرکوب تومور (tumor suppressor) درگیر است (Pappas et al. 2017). این ژن بر روی بازوی کوتاه از کروموزوم ۱۷ قرار دارد (17P13.1) و دارای ۱۱ اگزون و طول ۲۰ کیلو باز (kb) می‌باشد (Kamada et al. 2016). پروتئین P53 طبیعی شامل ۳۹۳ آمینواسید و چندین دمین (بخش) ساختاری عملکردی است که عبارتند از: دو دمین فعال کننده‌ی رونویسی در انتهای آمینی، یک دمین غنی از پرولین، دمین مرکزی متصل شونده به DNA و دمین های تترامریزاسیون و پایه در انتهای کربوکسیلی (Chillemi et al. 2016; Pouladi et al. 2016; Brázda et al. 2017). جهش های P53 تقریبا در نیمی از تومور های انسانی یافت می‌شوند و به نظر می‌رسد که بقیه تومور ها نیز به علت نقص در مسیر های مرتبط با P53 ایجاد می شوند (Leroy et al. 2017). به طور جالب توجهی علاوه بر جهش های ژنی، نقش تعدادی از چند شکلی های این ژن نیز به عنوان عامل خطر ساز در ایجاد سرطان هایی نظیر پستان، کولورکتال (روده)، ریه و نازوفارنژیال (حلق و بینی) گزارش شده است (Dehghan et al. 2015; Sinilnikova et al. 2009; Stracquadanio et al. 2016). در مقاله‌ی حاضر تلاش شده است به مرور کلی تاریخچه و عملکرد های P53 پرداخته شود و روش های درمانی توسعه یافته بر مبنای خاصیت آنتی توموری آن مورد بحث قرار گیرد.

۱- کشف P53 و چالش های اولیه برای درک نقش آن

P53 اولین بار در سال ۱۹۷۹ به عنوان یک پروتئین سلولی که با آنتی ژن T ی بزرگ ویروس توموری SV40 (SV40 large T antigen) تشکیل کمپلکس می‌داد شناسایی شد (Pfister et al. 2016). در آغاز این پروتئین به دلیل بیان بالا در سلول های توموری به عنوان یک انکوژن (oncogene) به شمار می‌رفت. این فرضیه با تهیه ی کلون های cDNAی P53 (P53 complementary DeoxyriboNucleic Acid) و انتقال آن به سلول های اولیه در محیط کشت بیشتر تقویت شد چرا که مشاهده گردید پروتئین P53 ی حاصل از بسیاری از این کلون ها به طور موثری با انکوژن های سلولی نظیر RAS (Rat sarcoma) همکاری کرده و سلول ها را تراریخت (transform) می‌کند و یا در صورت بیان بالا سلول ها را به سمت نامیرایی پیش می‌برد (Pfister et al. 2016).

در اواخر دهه ی ۱۹۸۰ یافته‌های جدید نشان دادند که کلون های ترنسفورم کننده ای (تغییر شکل دهنده) که در مطالعات قبلی استفاده می‌شدند از نوع جهش یافته بوده اند و P53 ی طبیعی بر خلاف انواع جهش یافته، از سلول ها در برابر انکوژن ها محافظت می‌کند (Parrales et al. 2015). این یافته‌ها در کنار چندین گزارش از تغییرات ژن P53 ی طبیعی در سلول های سرطانی نشان از خاصیت سرکوب توموری P53 داشتند (Walerych et al. 2015; Zhao et al. 2017). نقش P53 به عنوان یک ژن سرکوبگر تومور با مشخص شدن نقش جهش های زایشی این ژن در سندرم لی فرامنی (Li-Fraumeni syndrome)– سندرمی که فرد را مبتلا به چندین سرطان زودرس می‌کند– و نیز مشاهدات مبنی بر استعداد بالای موش های ناک اوت (knock-out) شده (سرکوب شده) در ژن TP53 (ژن P53 ی موشی) برای توسعه ی سرطان بیشتر به اثبات رسید (Pfister et al. 2016).

۲-عملکرد پروتئین P53 در سلول

۲-۱- پاسخ P53 به استرس ژنوتوکسیک

در سلول های عاری از استرس، P53 ی عملکردی، فعالیت پایینی داشته و به سختی با روش وسترن (western blot) قابل تشخیص است (Yue et al. 2017). این فعالیت پایین توسط

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1396.6.2.11.5]

یوبی کوئیتین لیگاز (Mouse (ubiquitin ligase Mdm2 (double minute 2 ایجاد و تنظیم می‌شود که یا با اتصال به دمین فعال کنندگی P53 از فعالیت آن جلوگیری می‌کند و یا با فعالیت یوبی کوئیتین لیگازی خود P53 را به سمت تخریب پروتئوزومی (proteasomal degradation) (تخریب پروتئین به واسطه پروتئاز) پیش می‌برد (Hossein Pour Feizi et al. 2011; Hernández-Monge et al. 2016; Giono et al. 2017). تنها زمانی که سلول در معرض استرس های متنوعی همچون آسیب DNA، فعال شدن انکوژن و یا کمبود اکسیژن (hypoxia) قرار بگیرد، P53 توسط تغییرات پس ترجمه ای (post-translational modifications) همچون فسفوریلاسیون، استیلاسیون و یوبی کوئیتیناسیون، پایدارتر می شود و با بالا رفتن سطح سلولی اش، فعالیت رونویسی آن افزایش می‌یابد (Hock et al. 2014; Lazo 2017). پژوهش ها نشان داده‌اند که فسفوریلاسیون ریشه های انتهای آمینی P53 با ممانعت از اتصال Mdm2 و استیلاسیون ریشه های انتهای کربوکسیلی P53 با جلوگیری از یوبی کوئیتیلاسیون ریشه های لایزین این انتها، سبب فرار P53 از تخریب پروتئوزومی و افزایش سطح آن می‌شوند (Wasylishen et al. 2016).

زمانی که فعال شدن P53 در اثر استرس ژنوتوکسیک باشد این پروتئین بسته به شدت و مدت آسیب یکی از دو مسیر توقف چرخه‌ی سلولی یا آپوپتوز (apoptosis) را انتخاب می-کند. ساز و کار این انتخاب بدین صورت است که در آسیب های شدید فسفوریلاسیون سرین ٤٦ پروتئین P53 رخ داده و تحت تاثیر این تغییرات، P53 قادر به فعال کردن ژن های دخیل در آپوپتوز همچون puma، noxa، bax (Bcl-2-associated X) و bid (BH3-interacting domain) می‌شود. در آسیب های با شدت کم سرین ٤٦ فسفوریله نشده و P53 به جای پیشبرد آپوپتوز از طریق فعال کردن ژن هایی نظیر p21 ، GADD4 (Growth arrest and DNA-damage) و sigma ۱٤-۳-۳ موجب توقف چرخه‌ی سلولی می‌شود(Chen 2016). مطالعات نشان داده اند که P53 همچنین قادر است در پاسخ به استرس ژنوتوکسیک شدید (آسیب رسان به DNA) به طور مستقل از رونویسی، از طریق برهمکنش با پروتئین های غشایی میتوکندری سبب القای آپوپتوز در سلول های توموری شود (Le Pen et al. 2016).

۲-۲- سرکوب تومور از طریق تنظیم سوخت و ساز

مطالعات نشان داده اند که P53 در سلول های سرطانی نقش مهمی در تنظیم سوخت و ساز سلولی به ویژه گلیکولیز و فسفریلاسیون اکسیداتیو ایفا می‌کند (Kim et al. 2016). در سلول های سرطانی حتی در حضور اکسیژن فراوان نیز بیشتر پیروات حاصل از گلیکولیز به جای فرآیند تنفس سلولی وارد مسیر تخمیر می‌شود که بازده بسیار کمتری دارد. در نتیجه این سلول ها برای تامین انرژی نیاز به مصرف گلوکز بالاتر و گلیکولیز هوازی بیشتری دارند (Humpton et al. 2016). P53 از طریق القای بیان ژن TIGAR (TP53-inducible glycolysis and apoptosis regulator) که از تولید فروکتوز۲و٦-بیس فسفات در مسیر گلیکولیز جلوگیری می‌کند، سبب کاهش گلیکولیز در سلول های سرطانی می‌شود. همچنین TIGAR گلوکز را به مسیر جایگزین پنتوز فسفات هدایت می‌کند که سبب افزایش NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase) و آن هم به نوبهٔ خود سبب افزایش گلوتاتیون سلولی می‌شود که یک حذف کننده‌ی گونه های واکنشگر اکسیژن است(Won et al. 2012). در واقع بیان TIGAR هم بواسطه‌ی کاهش گلیکولیز سبب ممانعت از توسعه ی فرم های تهاجمی سرطان می‌شود و هم با کاهش گونه های واکنشگر اکسیژن (reactive oxygen species) از آپوپتوز القا شونده توسط P53 جلوگیری می‌کند (Iwao et al. 2015; Kim et al. 2016).

P53 همچنین می‌تواند در سلول های سرطانی از طریق افزایش بیان SCO2، یکی از پروتئین های تشکیل دهنده ی

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1396.6.2.11.5]

سیتوکروم اکسیداز، سبب افزایش فسفوریلاسیون اکسیداتیو شود(Humpton et al. 2016). در این حالت تولید ROS به عنوان محصول جانبی فسفریلاسیون اکسیداتیو افزایش می‌یابد و افزایش ROS منجر به انباشت آسیب های سلولی و تهاجمی در سلول و آپوپتوز وابسته به P53 می‌شود (۲٤). پس با این حساب احتمال می‌رود که القای بیان ژن های TIGAR و SCO2 از طریق P53 گذشته از تنظیم سوخت و ساز در سلول های سرطانی می‌تواند سرنوشت این سلول ها را نیز تنظیم کند، به این صورت که در آسیب های با دوز پایین و قابل ترمیم، P53 با بیان TIGAR سبب توقف چرخه‌ی سلولی می‌شود اما در آسیب های شدید و غیر قابل ترمیم، P53 ژن SCO2 (Synthesis of Cytochrome c oxidase2) را فعال کرده وسلول را متحمل آپوپتوز می‌کند، شکل ۱(Kim et al. 2016).

۳- خانواده P53 و ایزوفرم های آن

پژوهشگران در سال ۱۹۷۹ دو ژن مشابه با P53 به نام های P63 و P73 را شناسایی کردند و به این ترتیب خانواده ی P53 شامل ژن های P53, P63 و P73 به وجود آمد (Van Nostrand et al. 2017). ژن های P63 و P73 بویژه در دمین اتصالی به DNA همساختی بسیار بالایی با ژن P53 دارند و بنابراین قادر به فعال کردن ژن های هدف P53 هستند. با اینحال مطالعه ی گروه‌هایی از موش ها که هر گروه در یکی از ژن های خانواده ی P53 ناک اوت شده بود نشان داد که هرکدام از اعضای خانواده ی P53، ژن های هدف ویژه ی خود را نیز دارند (Wang et al. 2017). برمبنای چنین مطالعاتی نقش مهم P63 در تکوین، بخصوص تکوین روپوست و مشتقات آن و نقش P73 در توسعه ی سیستم بویایی مشخص شده است (Botchkarev et al. 2014; Liao et al. 2017). مطالعات نشان داده‌اند که همه‌ی اعضای خانواده ی P53 در قالب چندین ایزوفرم (isoform) بیان می‌شوند. یکسری از ایزوفرم ها که TA (transactivation) نامیده می شوند و دارای هر دو دمین فعال کنندگی (TAD1 و TAD2) هستند در پیشبرد تمایز و آپوپتوز نقش دارند و بنابراین سرکوبگر تومور هستند. در مقابل ایزوفرم های TA ایزوفرم های نوع ΔN (delta-N) قرار دارند که فاقد یک یا هر دو دمین فعال کنندگی هستند و بر خلاف انواع TA در تکثیر سلول نقش دارند (González et al. 2017). یک تعادل دقیق بین ایزوفرم های ΔN و TA برای تنظیم فعالیت های ایزوفرم های TA لازم است و بیان نا به جا و نامتعادل این ایزوفرم ها ممکن است به تشکیل تومور منجر شود. در همین راستا چندین مطالعه ی مختلف نیز عدم تنظیم بیان ایزوفرم های ΔN در سرطان و نقش احتمالیشان در ایجاد و توسعه ی بدخیمی را نشان داده‌اند (Nasab et al. 2014; Dötsch et al. 2017).

٤- تنظیم P53

P53 در سطح پروتئینی بیشتر توسط پروتئین هایی با فعالیت یوبی کوئیتین لیگازی تنظیم می‌شود که Mdm2 (در انسان Hdm2) مهمترینشان است و دو نوع کم اهمیت تر به نام های COP-1 (Constitutive Photomorphogenic Protein) و RCHY-1 (Ring Finger And CHY Zinc Finger Domain Containing 1) نیزشناخته شده اند (Lazo 2017). گذشته از یوبی کوئیتین لیگاز ها، پروتئین دیگری به نام Mdm4 نیز شناسایی شده است که با مهار فعالیت رونویسی کنندگی P53 و همچنین تقویت فعالیت لیگازی Mdm2 نقش مهمی در تنظیم منفی P53 در سطح پروتئین ایفا می‌کند (Bardot et al. 2017; Khanlou et al. 2017).

تنظیم P53 در سطح RNA نیز از اهمیت زیادی برخوردار است. پروتئین هایی مثل HuR (Human antigen R)، RPL26 (ribosomal protein L26)، Wig-1 (zinc finger protein) و nucleolin می‌توانند به انتهای ترجمه نشونده ی '3 یا '5 در mRNA ی P53 متصل شده و با روش های مختلفی پایداری یا ترجمه ی آن را کنترل کنند (Bersani et al. 2016). گذشته

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1396.6.2.11.5]

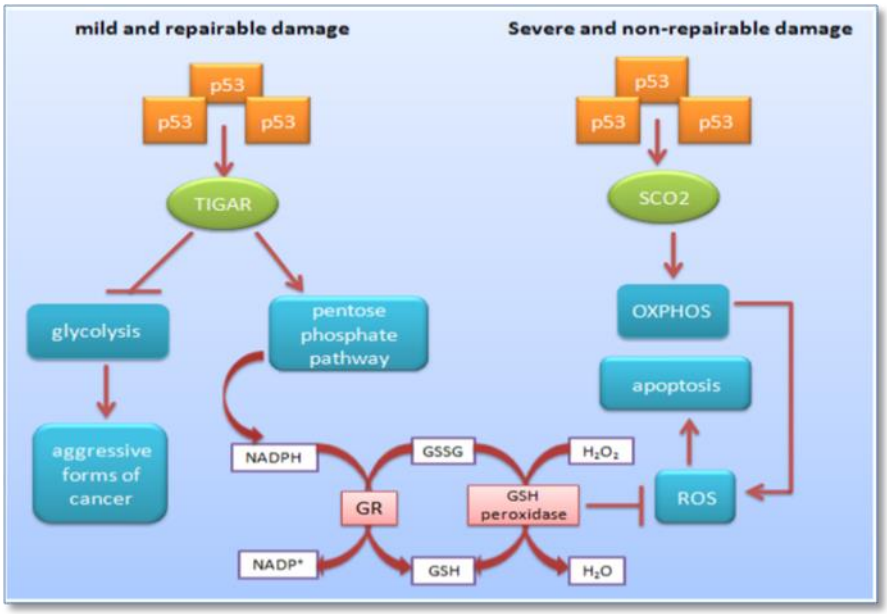
از پروتئین های تنظیمی یکسری از میکرو RNA ها مثل miR-504 , miR-125b و miR-125a نیز می‌توانند از طریق اتصال مستقیم به نواحی اختصاصی در 3'UTR رونوشت P53 به عنوان مهارکننده های منفی P53 عمل کنند. بیان بیش از حد این miRNA ها سبب کاهش سطح پروتئین P53 و افزایش تومورزایی در سلول ها می‌شود (Deng et al. 2014; Zhang et al. 2014). اخیرا نیز نقش یک آنتی سنس طبیعی P53 (natural antisense) با عنوان WraP53 (WD40 repeat-containing protein encoding RNA antisense to P53) شناخته شده است که نقش مهمی در تنظیم پس از رونویسی P53 دارد. این ژن در روی کروموزوم ۱۷ در وضعیت سر به سر (head-to-head) با ژن P53 قرار گرفته است و هر دو در منطقه ای از ناحیه ی '5 خود باهم هم پوشانی (overlapped) دارند. بنابراین رونوشت های این دو ژن در سطح mRNA در ناحیه‌ای به طول ۵۰ نوکلئوتید به هم متصل می‌شوند و همین امر منجر به افزایش پایداری رونوشت P53 و در نهایت افزایش بیان آن در سطح پروتئینی می شود (Pouladi et al. 2013; Sun et al. 2017; Yuan et al. 2017).

۵- خانواده P53 و تعیین پیش آگهی

شواهد حاصل از مطالعات مختلف نشان می‌دهند که حساسیت سلول سرطانی یا بیمار مبتلا به سرطان به شیمی درمانی های مختلف با وضعیت P53 مرتبط است. تحقیقات نشان داد هنگامی که سلول های حاوی P53 ی جهش یافته با طیف گسترده‌ای از داروهای شیمی درمانی تیمار می‌شوند در مقایسه با سلول هایی که P53 ی طبیعی دارند مقاومت بیشتری به دارو نشان می‌دهند (Ye et al. 2016). چرا که P53 در بیشتر موارد در پاسخ به این داروها با القای بیان ژن های پرو آپوپتوتیک (pro-apoptotic) سبب پیشبرد آپوپتوز و حذف سلول سرطانی می‌شود و طبیعی است که فقدان آن به سبب کاهش بیان این ژن ها منجر به مقاومت دارویی شود. در میان جهش یافته‌های P53 نیز از نظر توانایی سرطانزایی و مقاومت به شیمی درمانی تفاوت وجود دارد . به همین دلیل آگاهی از وضعیت P53 و نوع جهش یافته آن می‌تواند در پیش بینی پیش آگهی (prognosis) سرطان موثر باشد (Endo et al. 2014). البته باید در این پیش بینی توجه داشت که تاثیر وضعیت P53 در پاسخ به دارو بر مبنای زمینه‌ی سلولی یا کلاس داروی ضد سرطانی مورد استفاده متغیر است. برای مثال در یک مطالعه روی سرطان کولورکتال دیده شده که غیر فعال شدن P53، سلول های سرطانی را نسبت به داروی آنتی متابولیت (ماده ای که در روند سوخت و ساز دخالت می کند) 5-FU (5-Fluorouracil) مقاوم می‌کند در حالیکه حساسیت همان سلول ها را نسبت به داروی آسیب رسان به DNA دوکسوروبیسین (doxorubicin) افزایش می‌دهد (Cannell et al. 2015).

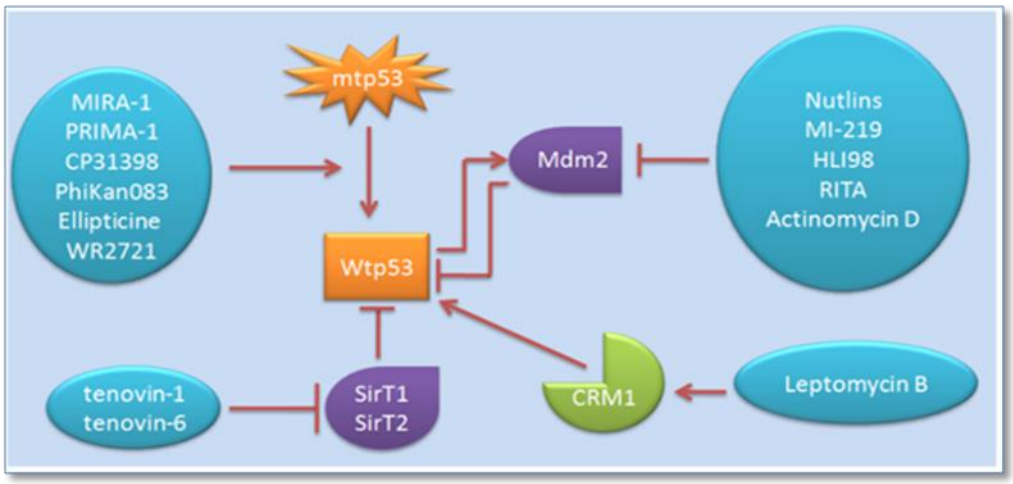
دیگر اعضای خانواده P53 نیز با پیش آگهی ارتباط نشان داده‌اند. اگرچه برخلاف P53 جهش‌های P63 و P73 در سرطان ها بسیار نادر هستند اما ارتباط بین تنظیم نامناسب بیان ایزوفرم های این دو ژن (TA و ΔN) با تومورزایی و تهاجم، گزارش شده است (Pflaum et al. 2014; González et al. 2017). عوامل شیمی درمانی بیان P63 را القا می‌کنند و آن هم با فعال کردن مستقیم بیان ژن های پروآپوپتوتیک مثل CD95 و اعضای خانواده‌ی Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) مثل Bax و Apaf1 (apoptotic peptidase activating factor 1) سبب آپوپتوز می‌شود. بنابراین کاهش سطح P63 و مهار بیان آن سبب کاهش آپوپتوز و مقاومت به شیمی‌درمانی در سرطان های مختلف می‌شود (Awais et al. 2016). در مورد P73 نیز چندین مدرک مبنی بر نقش این ژن در تعیین پاسخ به داروهای شیمی درمانی به دست آمده است. در یک مطالعه دیده شد که اگر سلول های فیبروبلاست جنینی موش در ژن P73 ناک اوت شوند در مقایسه با همتایان خود که دارای P73 ی طبیعی هستند نسبت به شیمی درمانی مقاوم تر می‌شوند (Agostini et al. 2016).

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1396.6.2.11.5]



شکل ۱- تنظیم سوخت و ساز در سلول های سرطانی توسط P53 و نقش این تنظیم در سرکوب تومور

Figure 1. Metabolism regulation in cancer cells by P53 and the role of this regulation on tumor suppression



شکل۲- توسعه مولکول های دارویی کوچک برای سرطان درمانی بر مبنای افزایش فعالیت P53 یا بازگرداندن فعالیت P53 جهش یافته به حالت طبیعی

Figure 2. Advancement of small pharmaceutical molecules in cancer therapy based on promotion of P53 activity or restoration of wild-type P53 activity

همین طور نشان داده شده که تنظیم منفی TAP73 توسط ΔNP73 به شیوه ی غالب-منفی (dominant-negative) یا توسط siRNA (small interfering ribonucleic acid)، منجر به مقاومت به شیمی درمانی می‌شود در حالیکه افزایش بیان TAP73 حساسیت به شیمی درمانی را افزایش می‌دهد (Hassan et al. 2017 ;Inoue et al. 2014).

٦- روش های درمانی مبتنی بر P53

P53 به علت یکسری محدودیت ها یک هدف دارویی ساده و ایده آل در درمان سرطان محسوب نمی‌شود. P53 آنزیم یا گیرنده ی سلولی نیست به همین علت بیشتر داروهای درمانی جدید که از طیف آنتی بادی یا مهارکننده ی آنزیمی هستند نمی توانند P53 را هدف قرار دهند (Pfister et al. 2016). با

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1396.6.2.11.5]

اینحال نقش مهم P53 در سرکوب تومور پژوهشگران را به تلاش برای توسعه‌ی روش های درمانی بر پایه‌ی هدف قرار دادن این ژن واداشته است. تا کنون بر مبنای وضعیت P53 در سلول های توموری راهبرد های متفاوتی برای هدف قرار دادن P53 توسعه یافته و معرفی شده‌اند.

٦-١- زمانی که ژن P53 در سلول های توموری طبیعی می‌باشد اما سطح و میزان فعالیت آن به علت اختلال در مسیرهای تنظیم کننده کاهش یافته است

یک راهکار در این موارد استفاده از مهارکننده های Mdm2 است که به طور انتخابی سبب القای آپوپتوز در سلول های سرطانی می‌شوند در حالیکه در سلول های طبیعی بدون آسیب به DNA تنها سبب توقف چرخه ی سلولی می شوند. برای مثال مولکول هایی مانند نوتلین با اتصال به Mdm2 برهمکنش بین این پروتئین با P53 را مهار کرده و به این ترتیب سبب جلوگیری از تخریب P53 می‌شوند (Borthakur et al. 2015). مولکول RITA (RBPJ-Interacting And Tubulin-Associated Protein 1) نیز همانند نوتلین برای فعال کردن P53 ی طبیعی به کار می‌رود. در آغاز گمان می‌شد که ریتا با اتصال به P53 بر همکنش بین این پروتئین با Mdm2 را مهار می‌کند اما یک مطالعه با استفاده از رزونانس مغناطیس هسته ای (Nuclear magnetic resonance) نشان داد که در خارج بدن موجود زنده RITA تاثیری روی برهمکنش P53 با Mdm2 ندارد (Wiegering et al. 2017). بر همین اساس، نیاز به مطالعات بیشتر برای روشن شدن ساز و کار عملکردی ریتا می‌باشد.

استرس های ریبوزومی سبب آزاد شدن پروتئین های ریبوزومی RPL5 و RPL11 می‌شوند که به Mdm2 متصل شده و آن را فعال می‌کنند (He et al. 2016; Liu et al. 2016). اتصال Mdm2 به این پروتئین ها سبب مهار برهمکنش آن با P53 و در نتیجه فعال شدن P53 می‌شوند. برهمین اساس مولکول اکتینومایسین D (actinomycin D) که با مهار سنتز RNA های ریبوزومی به عنوان یک تولید کننده ی استرس ریبوزومی عمل می‌کند می‌تواند یک فعال کننده ی قوی P53 باشد (Wang et al. 2017). به طوریکه هر چند دوزهای بالای این دارو به خاطر ویژگی صدمه رسانی به DNA سمی هستند اما دوزهای پایین آن در درمان سرطان از جمله تومور ویلمز موثر نشان داده‌اند (Scala et al. 2016).

روش های دیگری نیز برای پایدار کردن و افزایش سطح P53 ی طبیعی در هسته ی سلول سرطانی وجود دارد. برای مثال به علت اهمیت تغییرات پس ترجمه ای همچون استیلاسیون در پایدار کردن P53 و جلوگیری از تخریب آن توسط پروتئوزوم ها، استفاده از مولکول tenovin-1 و بویژه محلولترین فرم آن tenovin-6 برای مقابله با سرطان در سطح پیش بالینی موثر بوده است. مولکول های تنوین از طریق غیر فعال کردن داستیلازهایی (حذف کننده های استیل) همچون SirT1 و SirT2 (sirtuin 1-2) سبب حفظ استیلاسیون P53 و در نتیجه پایداری و فعال شدن آن می‌شوند (Dai et al. 2016; Yuan et al. 2017). در یک مطالعه ی دیگر در سال ۲۰۰۹ دانشمندان نشان دادند که مولکول لپتومایسین B (leptomycin B) با مهار مولکول CRM1 (chromosome region maintenance 1) (XPo1) ، مولکول انتقال دهنده ی P53 به خارج از هسته، سبب القای مرگ سلولی و مهار رشد تومور در مدل های حاوی P53 ی طبیعی می‌شود (Garg et al. 2017).

٦-٢- زمانی که ژن P53 در سلول های توموری حذف شده یا جهش یافته است

در این حالت روش های مبتنی بر ژن درمانی برای بازگرداندن عملکرد P53 در این سلول ها بسیار سودمند هستند. دانشمندان برای اولین بار در سال ۱۹۹۳یک نسخه از ژن P53 ی سالم را با انتقال رتروویروسی به سلول های سرطانی شش

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1396.6.2.11.5]

انسان انتقال داده و اثر مهاری آن روی رشد تومور را مشاهده کردند. بعد از آن برای انتقال P53 از حامل های آدنوویروسی موسوم به Ad-P53 (adenovirus P53) استفاده شد که در آن ها به منظور کارآمدی انتقال و کاهش سمیت، قسمتی از ژنوم ویروس که مسئول همانندسازی بود حذف شده بود (Tamura et al. 2016; Sobol et al. 2017). در حال حاضر دو حامل ad-P53 ی معروف حامل های Gendicine و Advexin هستند که اولی از سال ۲۰۰٤ در چین در سطح بالینی استفاده می‌شود و استفاده ی بالینی دومی نیز در ایالات متحده به صورت آزمایشی در فاز III آغاز شده است (Su et al. 2016; Li et al. 2017). تاکنون همه ی شواهد حاکی از تاثیر خوب و عدم عوارض جانبی این حامل ها در بیماران بوده است.

در یک روش ژن درمانی دیگر به جای انتقال ژن P53 از طریق حامل های آدنوویروسی ، از آدنوویروس انکولیتیک (oncolytic سرطان کش) به نام ONYX-015 استفاده شده که دچار نقص در پروتئین E1B 55 KDa است، پروتئینی که به P53 متصل و آن را غیرفعال می‌کند در نتیجه ویروس شروع به همانند سازی کرده و سلول را تخریب می‌کند (Seymour et al. 2016). بنابراین ONYX-015 به خاطر فقدان E1B 55 KDa در سلول های دارای P53 ی سالم قادر به همانندسازی نیست در حالیکه می‌تواند به طور انتخابی در سلول های توموری فاقد P53 ی عملکردی همانندسازی کرده و موجب مرگ آن ها شود. استفاده ی آزمایشی از این آدنوویروس در فاز II نشان دهنده ی کارآمدی و عوارض جانبی غیر مهم آن بوده است (Seymour et al. 2016).

افزایش دانسته ها از ساختار و نحوه‌ی تنظیم P53 امکان توسعه‌ی ترکیبات مولکولی کوچک را برای بازگرداندن فعالیت P53 ی جهش یافته به حالت طبیعی فراهم ساخته است. در یک بررسی عملکردی برای شناسایی ترکیباتی که باعث مهار رشد سلول های توموری حاوی P53 ی جهش یافته می‌شوند MIRA-1 و PRIMA-1(Proline-rich membrane anchor 1) شناسایی شدند (Tal et al. 2016).

جدول۱- ترکیبات دارویی برای درمان سرطان که با تاثیر بر روی P53 و مسیرهای وابسته به آن عمل می‌کنند.

Table 1. Pharmaceutical compounds in cancer therapy which acts on P53 and its related pathways.

ترکیب دارویی	ساز و کار اثر
MI-219[۶۷] و Nutlins	جلوگیری از برهمکنش Mdm2 با P53
HLI98[۶۷]	جلوگیری از فعالیت یوبی کوئیتین لیگازی Mdm2
RITA	هنوز به طور کامل مشخص نشده (تاثیر احتمالی روی اتصال P53 به Mdm2)
tenovin-1, tenovin-6	پایدار کردن P53 از طریق حفظ تغییرات پس ترجمه ای
Leptomycin B	مهار مولکول انتقال دهنده ی P53 به خارج از هسته
Actinomycin D	استرس ریبوزومی
Gendicine Advexin	حامل های آدنوویروسی غیرتکثیر شونده که یک نسخه‌ی سالم از ژن P53 را انتقال می‌دهند
ONYX-015	آدنوویروس انکولیتیک که فقط در سلول های فاقد P53ی عملکردی تکثیر می‌شود.
MIRA-1, PRIMA-1, CP31398, PhiKan083, Ellipticine و WR2721 [۵۷] [۵۷]	بازگرداندن فعالیت P53ی جهش یافته به حالت طبیعی
NSC176327 , RETRA	فعالیت شبه P53 از طریق تاثیر روی بیان P73 یا جلوگیری از برهمکنش P53 جهش یافته با P73

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1396.6.2.11.5]

مطالعات بعدی نشان دادند که مولکول پریما-۱ قادر به بازگرداندن قابلیت اتصال اختصاصی به DNA و فعال کنندگی به تعدادی از پروتئین های P53 ی جهش یافته در خارج از بدن موجود زنده و القای آپوپتوز در بدن موجود زنده است (Piantino et al. 2013). همچنین نشان داده شد که میرا-۱ از نظر فعالیت زیستی مشابه پریما-۱ است اما از نظر ساختاری با آن تفاوت هایی دارد و برای القای مرگ سلولی توانمندتر است (Hientz et al. 2017).

CP31398 مولکولی است که از طریق غربالگری کتابخانه های شیمیایی برای یافتن ترکیباتی که قادر به پایدار کردن دمین اتصالی به DNA در P53 های جهش یافته هستند شناسایی شد. CP31398 توانایی اتصال به DNA را گذشته از P53 ی جهش یافته در P53 ی طبیعی هم افزایش می‌دهد و به این ترتیب سبب افزایش بیان ژن های هدف P53 بویژه p21 می‌شود (Arihara et al. 2017). مطالعات بعدی نشان دادند که این ترکیب گذشته از بازگردانی ساختار فعال P53، قادر به القای آپوپتوز، به طور مستقل از P53 نیزاست (He et al. 2016).

یکی از جهش های رایج P53 در سرطان های مختلف جهش Y220C (جانشینی سیستئین با تایروزین) است که با ایجاد یک حفره در سطح P53 سبب ناپایداری آن می‌شود. در یک مطالعه ی بیوانفورماتیکی برای یافتن ترکیبی که این حفره را هدف قرار می‌دهند PhiKan083 شناسایی شد. این مولکول به حفره ی سطحی P53 Y220C متصل و با بالا بردن دمای ذوب جهش یافته سبب افزایش پایداری آن می‌شود (Brachova 2014). به غیر از مولکول های نامبرده شده، ترکیبات دیگری هم به شیوه های مختلف برای باز گرداندن فعالیت P53 جهش یافته شناسایی شده و توسعه یافته اند که لیست بسیاری از آن ها در جدول ۱و شکل۲ آمده است.

از آنجایی که P63 و P73 قادر به فعال کردن ژن های هدف P53 هستند راهکار هایی که سبب افزایش سطح این دو پروتئین شوند می‌توانند با ایجاد فعالیت شبه P53 برای مهار تومور مفید باشند. امروزه ترکیباتی شناسایی شده اند که می-توانند به طور مستقل از وضعیت P53 و از طریق افزایش بیان P73 فعالیت شبه P53 را در سلول به وجود آورند (Choi et al. 2016). NSC176327 یکی از این ترکیبات است. دیده شده که تیمار سلول های HCT116 P53-/- با این ماده بیان دو ژن P21 و DR5 (death receptor)، از ژن های هدف P53 ، را در آن ها افزایش داده و به این ترتیب سبب مهار رشد سلولی می‌شود، اما زمانی که P73 در این سلول ها ناک داون شود تاثیر NSC176327 در مهار رشد سلول به مراتب پایین‌تر می‌آید. از همین رو نتیجه گرفته می‌شود که P73 یک نقش حیاتی در القای فعالیت شبه P53 توسط NSC176327 دارد (Hong et al. 2013). تعدادی از جهش یافته های P53 دارای فعالیت غالب-منفی هستند و با برهمکنش پروتئینی با P73 آن را مهار می‌کنند بنابراین ترکیباتی که باعث جلوگیری از برهمکنش P53 ی جهش یافته با P73 شوند نیز می‌توانند فعالیت شبه P53 را در سلول های حاوی P53 ی جهش یافته افزایش دهند. RETRA یکی ازهمین ترکیبات است که در کنار افزایش بیان P73 از مهار آن توسط P53ی جهش یافته جلوگیری کرده و بنابراین با افزایش بیان ژن های هدف P53 از طریق P73 سبب سرکوب تومور می‌شود (Sonnemann et al. 2015; Castellanos et al. 2016).

۷- جمع بندی و چشم اندازهای آینده:

مطالعات گسترده بر روی P53 نشان داده اند که این ژن گذشته از ترمیم ژنوم، آپوپتوز و توقف چرخه‌ی سلولی در فرآیندهای دیگری همچون تنظیم طول عمر، سوخت و ساز و باروری نیز نقش دارد. نحوه ی اثرگذاری P53 بر هرکدام از این فرآیندهای اخیر هنوز مبهم است و نیازمند تحقیق و بررسی های گسترده‌تر می‌باشد، با این امید که شاید در کنار

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1396.6.2.11.5]

این بررسی ها باز هم عملکرد های جدیدتری برای P53 شناخته شود. در بالادست و پایین دست مسیر P53 مولکول های متنوعی وجود دارند که جهش ها و چند شکلی های آن ها در تنظیم عملکرد P53 نقش دارد. در زمینه‌ی تنظیم P53 نیز روش های جدیدی شناسایی شده اند، آنتی سنس طبیعی P53 با نام WraP53 و میکرو RNA هایی که سبب تنظیم سطح P53 بعد از رونویسی می‌شوند از آن جمله اند. شناسایی جزئیات بیشتر مسیرP53 و تنظیم کننده های آن در آینده می‌تواند الهام بخش توسعه‌ی درمان های جدید ضد سرطانی باشد.

مشخص شده است که کلیه ی اعضای خانواده ی P53 در قالب چندین ایزوفرم بیان میشوند. تعادل بین این ایزوفرم ها در تنظیم آپوپتوز، تکثیر و تمایز، چرخه سلولی و جلوگیری از توسعه‌ی تومور نقش مهمی دارد. چگونگی برقراری این تعادل و ساز و کار مولکولی عملکرد این ایزوفرم ها هنوز به طور کامل مشخص نیست و قطعا در آینده بخشی از پژوهش ها P53 در راستای پاسخ به این ابهامات خواهد بود. در زمینه ی کاربرد های بالینی P53 نیز آزمایشات بیشتر برای ارزیابی میزان کارایی و عوارض جانبی بسیاری از مولکول هایی لازم است که در حال حاضر فقط در سطح آزمایشگاهی موثر نشان داده اند. گذشته از آن بعید نیست که با شناخت بهتر ساختار P53 مولکول های بسیار بیشتری برای افزایش سطح و فعالیت P53 ،بازگرداندن فعالیت P53 جهش یافته به حالت طبیعی یا ایجاد فعالیت شبه P53 شناسایی یا تولید شوند.

در خاتمه شکی نیست که آینده درمان موفق سرطان بر اطلاعات پزشکی، ژنتیک فرد و ژنتیک جمعیت متکی خواهد بود و داروهای جدید به منظور درمان موفق و اثرات جانبی کمتر، بطور هدفمند بر اساس آرایش ژنتیکی فرد و بافت توموری تهیه و تجویز خواهند شد. مثلا همانطور که در بالا اشاره شد PhiKan083 ترکیبی است که به پروتئین P53 جهش یافته در کدون ۲۲۰متصل می شود و فعالیت پروتئین را بر می گرداند. بر اساس مطالعه ما بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان در شمالغرب کشور این جهش یکی از نقاط داغ در مبتلایان آذری به حساب می آید (Pouladi et al. 2016) و داروهای مشتق از این ترکیب می تواند در این بیماران موثر واقع شود. از آنجا که جهش های ژنتیکی فراوانترین تغییرات ژنتیکی در اغلب سرطان هاست باید دانش خود را در مورد این تغییرات در مبتلایان به سرطان در ایران بالا ببریم تا با تجویز داروهای جدید، هدفمند و موثر، نتایج بالینی را بهبود بخشیده و کیفیت زندگی بیماران را افزایش دهیم.

منابع

Agostini, M., M. Annicchiarico-Petruzzelli, G. Melino and A. Rufini. 2016. "Metabolic pathways regulated by TAP73 in response to oxidative stress." Oncotarget 7(21): 29881-29900.

Arihara, Y., K. Takada, Y. Kamihara, N. Hayasaka, H. Nakamura, K. Murase, H. Ikeda, S. Iyama, T. Sato and K. Miyanishi. 2017. "Small molecule CP-31398 induces reactive oxygen species-dependent apoptosis in human multiple myeloma." Oncotarget.

Awais, R., D. G. Spiller, M. R. H. White and L. Paraoan. 2016. "P63 is required beside P53 for PERP-mediated apoptosis in uveal melanoma." British Journal of Cancer 115(8): 983-992.

Bardot, B. and F. Toledo. 2017. "Targeting MDM4 Splicing in Cancers." Genes (Basel) 8(2).

Bersani, C., M. Huss, S. Giacomello, L.-D. Xu, J. Bianchi, S. Eriksson, F. Jerhammar, A. Alexeyenko, A. Vilborg, J. Lundeberg, W.-O. Lui and K. G. Wiman. 2016. "Genome-wide identification of Wig-1 mRNA targets by RIP-Seq analysis." Oncotarget 7(2): 1895-1911.

Borthakur, G., S. Duvvuri, V. Ruvolo, D. N. Tripathi, S. Piya, J. Burks, R. Jacamo, K. Kojima, P. Ruvolo, J. Fueyo-Margareto, M. Konopleva and M. Andreeff. 2015. "MDM2 Inhibitor, Nutlin 3a, Induces P53 Dependent

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1396.6.2.11.5]

Autophagy in Acute Leukemia by AMP Kinase Activation." PLOS ONE 10(10): e0139254.

Botchkarev, V. A. and E. R. Flores. 2014. "P53/P63/P73 in the epidermis in health and disease." Cold Spring Harbor perspectives in medicine 4(8): a015248.

Brachova, P. 2014. Oncomorphic TP53 mutations in advanced serous ovarian carcinomas, The University of Iowa.

Brázda, V. and J. Coufal. 2017. "Recognition of Local DNA Structures by P53 Protein." International journal of molecular sciences 18(2): 375.

Cannell, Ian G., Karl A. Merrick, S. Morandell, C.-Q. Zhu, Christian J. Braun, Robert A. Grant, Eleanor R. Cameron, M.-S. Tsao, Michael T. Hemann and Michael B. Yaffe. 2015. "A Pleiotropic RNA-Binding Protein Controls Distinct Cell Cycle Checkpoints to Drive Resistance of P53-Defective Tumors to Chemotherapy." Cancer Cell 28(5): 623-637.

Castellanos, M. R. and Q. Pan. 2016. "Novel P53 therapies for head and neck cancer." World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery 2(2): 68-75.

Chen, J. 2016. "The Cell-Cycle Arrest and Apoptotic Functions of P53 in Tumor Initiation and Progression." Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 6(3).

Chillemi, G., S. Kehrloesser, F. Bernassola, A. Desideri, V. Dötsch, A. J. Levine and G. Melino. 2016. "Structural evolution and dynamics of the P53 proteins." Cold Spring Harbor perspectives in medicine: a028308.

Choi, E. K., S. M. Kim, S. W. Hong, J. H. Moon, J. S. Shin, J. H. Kim, I. Y. Hwang, S. A. Jung, D. H. Lee and E. Y. Lee. 2016. "SH003 selectively induces P73‐dependent apoptosis in triple‐negative breast cancer cells." Molecular medicine reports 14(4): 3955-3960.

Dai, W., J. Zhou, B. Jin and J. Pan. 2016. "Class III-specific HDAC inhibitor Tenovin-6 induces apoptosis, suppresses migration and eliminates cancer stem cells in uveal melanoma." Scientific Reports 6: 22622.

Dehghan, R., M. A. H. Feizi, N. Pouladi, E. Babaei, V. Montazeri, A. Fakhrjoo, A. Sedaei, P. Azarfam and M. Nemati. 2015. "Association of P53 (− 16ins-Pro) Haplotype with the Decreased Risk of Differentiated Thyroid Carcinoma in Iranian-Azeri Patients." Pathology & Oncology Research 21(2): 449-454.

Deng, Q., L. Becker, X. Ma, X. Zhong, K. Young, K. Ramos and Y. Li. 2014. "The dichotomy of P53 regulation by noncoding RNAs." Journal of Molecular Cell Biology 6(3): 198-205.

Dötsch, V., F. Bernassola, D. Coutandin, E. Candi and G. Melino. 2017. "P63 and P73, the ancestors of P53." Cold Spring Harbor perspectives in biology 2(9): a004887.

Endo, F., S. S. Nishizuka, K. Kume, K. Ishida, H. Katagiri, K. Ishida, K. Sato, T. Iwaya, K. Koeda and G. Wakabayashi. 2014. "A Compensatory Role of NF-κB to P53 in Response to 5-FU–Based Chemotherapy for Gastric Cancer Cell Lines." PLOS ONE 9(2): e90155.

Garg, M., D. Kanojia, A. Mayakonda, T. S. Ganesan, B. Sadhanandhan, S. Suresh, S. S, R. P. Nagare, J. W. Said, N. B. Doan, L.-W. Ding, E. Baloglu, S. Shacham, M. Kauffman and H. P. Koeffler. 2017. "Selinexor (KPT-330) has antitumor activity against anaplastic thyroid carcinoma in vitro and in vivo and enhances sensitivity to doxorubicin." Scientific Reports 7: 9749.

Giono, L. E., L. Resnick-Silverman, L. A. Carvajal, S. St Clair and J. J. Manfredi. 2017. "Mdm2 promotes Cdc25C protein degradation and delays cell cycle progression through the G2/M phase." Oncogene.

González, R., Á. J. De la Rosa, A. Rufini, M. A. Rodríguez-Hernández, E. Navarro-Villarán, T. Marchal, S. Pereira, M. De la Mata, M. Müller-Schilling, J. M. Pascasio-Acevedo, M. T. Ferrer-Ríos, M. A. Gómez-Bravo, F. J. Padillo and J. Muntané. 2017. "Role of P63 and P73 isoforms on the cell death in patients with hepatocellular carcinoma submitted to orthotopic liver transplantation." PLOS ONE 12(3): e0174326.

Hassan, H. M., M. L. Varney, P. A. Althof, G. C. Caponetti, K. Fu, D. D. Weisenburger, R. K. Singh and B. J. Dave. 2017. "Abstract 2157: P73 isoforms regulate cellular survival and response to treatment in diffuse large B-cell lymphoma." Cancer Research 77(13 Supplement): 2157-2157.

He, X.-X., Y.-N. Zhang, J.-W. Yan, J.-J. Yan, Q. Wu and Y.-H. Song. 2016. "CP-31398 inhibits the growth of P53-mutated liver cancer cells in vitro and in vivo." Tumor Biology 37(1): 807-815.

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1396.6.2.11.5]

He, X., Y. Li, M.-S. Dai and X.-X. Sun. 2016. "Ribosomal protein L4 is a novel regulator of the MDM2-P53 loop." Oncotarget 7(13): 16217-16226.

Hernández-Monge, J., A. B. Rousset-Roman, I. Medina-Medina and V. Olivares-Illana. 2016. "Dual function of MDM2 and MDMX toward the tumor suppressors P53 and RB." Genes & Cancer 7(9-10): 278-287.

Hientz, K., A. Mohr, D. Bhakta-Guha and T. Efferth. 2017. "The role of P53 in cancer drug resistance and targeted chemotherapy." Oncotarget 8(5): 8921-8946.

Hock, A. K. and K. H. Vousden. 2014. "The role of ubiquitin modification in the regulation of P53." Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research 1843(1): 137-149.

Hong, B., V. V. Prabhu, S. Zhang, A. P. J. van den Heuvel, D. T. Dicker, L. Kopelovich and W. S. El-Deiry. 2013. "Prodigiosin rescues deficient P53 signaling and anti-tumor effects via up-regulating P73 and disrupting its interaction with mutant P53." Cancer research: canres. 0955.2013.

Hossein Pour Feizi, M., S. Taghizadeh, N. Pouladi, P. Azarfam and V. Montazeri. 2011. "Study of MDM2 Promoter Polymorphism (SNP309) in Breast Cancer Patients in an Iranian Population." SSU_Journals 19(3): 359-368. (In Farsi with English abstract).

Humpton, T. J. and K. H. Vousden. 2016. "Regulation of Cellular Metabolism and Hypoxia by P53." Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 6(7).

Inoue, K. and E. A. Fry. 2014. Alterations of P63 and P73 in human cancers. Mutant P53 and MDM2 in Cancer, Springer**:** 17-40.

Iwao, C. and Y. Shidoji. 2015. "Upregulation of energy metabolism-related, P53-target TIGAR and SCO2 in HuH-7 cells with P53 mutation by geranylgeranoic acid treatment." Biomed Res 36(6): 371-381.

Kamada, R., Y. Toguchi, T. Nomura, T. Imagawa and K. Sakaguchi. 2016. "Tetramer formation of tumor suppressor protein P53: Structure, function, and applications." Peptide Science 106(4): 598-612.

Khanlou, Z. M., N. Pouladi, M. H. Feizi and N. Pedram. 2017. "Lack of Associations of the MDM4 rs4245739 Polymorphism with Risk of Thyroid Cancer among Iranian-Azeri Patients: a Case-Control Study." Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 18(3): 1133-1138.

Kim, S. H., S. I. Choi, K. Y. Won and S. J. Lim. 2016. "Distinctive interrelation of P53 with SCO2, COX, and TIGAR in human gastric cancer." Pathol Res Pract 212(10): 904-910.

Lazo, P. A. 2017. "Reverting P53 activation after recovery of cellular stress to resume with cell cycle progression." Cellular Signalling 33(Supplement C): 49-58.

Le Pen, J., M. Laurent, K. Sarosiek, C. Vuillier, F. Gautier, S. Montessuit, J. C. Martinou, A. Letaï, F. Braun and P. P. Juin. 2016. "Constitutive P53 heightens mitochondrial apoptotic priming and favors cell death induction by BH3 mimetic inhibitors of BCL-xL." Cell Death & Disease 7(2): e2083.

Leroy, B., M. L. Ballinger, F. Baran-Marszak, G. L. Bond, A. Braithwaite, N. Concin, L. A. Donehower, W. S. El-Deiry, P. Fenaux, G. Gaidano, A. Langerød, E. Hellstrom-Lindberg, R. Iggo, J. Lehmann-Che, P. L. Mai, D. Malkin, U. M. Moll, J. N. Myers, K. E. Nichols, S. Pospisilova, P. Ashton-Prolla, D. Rossi, S. A. Savage, L. C. Strong, P. N. Tonin, R. Zeillinger, T. Zenz, J. F. Fraumeni, P. E. M. Taschner, P. Hainaut and T. Soussi. 2017. "Recommended Guidelines for Validation, Quality Control, and Reporting of TP53 Variants in Clinical Practice." Cancer Research 77(6): 1250-1260.

Li, B., N. Gao, Z. Zhang, Q. M. Chen, L. J. Li and Y. Li. 2017. "Historical and Clinical Experiences of Gene Therapy for Solid Cancers in China." Genes 8(3): 85.

Liao, W., H. Liu, Y. Zhang, J. H. Jung, J. Chen, X. Su, Y. C. Kim, E. R. Flores, S. M. Wang, M. Czarny-Ratajczak, W. Li, S. X. Zeng and H. Lu. 2017. "Ccdc3: A New P63 Target Involved in Regulation Of Liver Lipid Metabolism." Scientific Reports 7: 9020.

Liu, S., N. Tackmann, J. Yang and Y. Zhang. 2016. "Disruption of the RP-MDM2-P53 pathway accelerates APC loss-induced colorectal tumorigenesis." Oncogene.

Nasab, M., M. Feizi, R. Gavgani, N. Pouladi, A. Bonab, P. Azarfam, V. Montazeri and A. Fakhrjoo. 2014. "Evaluation of the two variants of P63 (d4TAP63& ΔNP73L) expression as molecular markers in the diagnosis and prognosis of breast cancer." Scientific Journal of Kurdistan

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1396.6.2.11.5]

University of Medical Sciences 19(3). (In Farsi with English abstract).

Pappas, K., J. Xu, S. Zairis, L. Resnick-Silverman, F. Abate, N. Steinbach, S. Ozturk, L. H. Saal, T. Su and P. Cheung. 2017. "P53 maintains baseline expression of multiple tumor suppressor genes." Molecular Cancer Research: molcanres. 0089.2017.

Parrales, A. and T. Iwakuma. 2015. "Targeting Oncogenic Mutant P53 for Cancer Therapy." Frontiers in Oncology 5: 288.

Pfister, N. T. and C. Prives. 2016. "Transcriptional Regulation by Wild-Type and Cancer-Related Mutant Forms of P53." Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.

Pflaum, J., S. Schlosser and M. Müller. 2014. "P53 Family and Cellular Stress Responses in Cancer." Frontiers in Oncology 4: 285.

Piantino, C. B., S. T. Reis, N. I. Viana, I. A. Silva, D. R. Morais, A. A. Antunes, N. Dip, M. Srougi and K. R. Leite. 2013. "Prima-1 induces apoptosis in bladder cancer cell lines by activating P53." Clinics 68(3): 297-303.

Pouladi, N. and H. Khani. 2016. "Evaluation of Mutations in Exons 7 and 8 of TP53 Gene in Breast Cancer Patients from Azarbaijan." Journal of Babol University of Medical Sciences 18(2): 19-25.

Pouladi, N., S. M. Kouhsari, M. H. Feizi, R. R. Gavgani and P. Azarfam. 2013. "Overlapping region of P53/wraP53 transcripts: mutational analysis and sequence similarity with microRNA-4732-5p." Asian Pac J Cancer Prev 14(6): 3503-3507.

Scala, F., E. Brighenti, M. Govoni, E. Imbrogno, F. Fornari, D. Trere, L. Montanaro and M. Derenzini. 2016. "Direct relationship between the level of P53 stabilization induced by rRNA synthesis-inhibiting drugs and the cell ribosome biogenesis rate." Oncogene 35(8): 977.

Seymour, L. W. and K. D. Fisher. 2016. "Oncolytic viruses: finally delivering." British Journal of Cancer 114(4): 357-361.

Sinilnikova, O. M., A. C. Antoniou, J. Simard, S. Healey, M. Léoné, D. Sinnett, A. B. Spurdle, J. Beesley, X. Chen, kConFab, M. H. Greene, J. T. Loud, F. Lejbkowicz, G. Rennert, S. Dishon, I. L. Andrulis, Ocgn, S. M. Domchek, K. L. Nathanson, S. Manoukian, P. Radice, I. Konstantopoulou, I. Blanco, A. L. Laborde, M. Durán, A. Osorio, J. Benitez, U. Hamann, F. B. L. Hogervorst, T. A. M. van Os, H. J. P. Gille, Hebon, S. Peock, M. Cook, C. Luccarini, D. G. Evans, F. Lalloo, R. Eeles, G. Pichert, R. Davidson, T. Cole, J. Cook, J. Paterson, C. Brewer, Embrace, D. J. Hughes, I. Coupier, S. Giraud, F. Coulet, C. Colas, F. Soubrier, E. Rouleau, I. Bièche, R. Lidereau, L. Demange, C. Nogues, H. T. Lynch, Gemo, R. K. Schmutzler, B. Versmold, C. Engel, A. Meindl, N. Arnold, C. Sutter, H. Deissler, D. Schaefer, U. G. Froster, H. Gc, K. Aittomäki, H. Nevanlinna, L. McGuffog, D. F. Easton, G. Chenevix-Trench and D. Stoppa-Lyonnet. 2009. "The TP53 Arg72Pro and MDM2 309G>T polymorphisms are not associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers." British Journal of Cancer 101(8): 1456-1460.

Sobol, R. E., S. Chada, D. B. Wiederhold, C.-O. Yun, H. Ahn, E. Oh, R. Murthy, V. Subbiah and K. B. Menander. 2017. "Effect of adenoviral P53 (Ad-P53) tumor suppressor immune gene therapy on checkpoint inhibitor resistance and abscopal therapeutic efficacy." Journal of Clinical Oncology 35(15_suppl): e14610-e14610.

Sonnemann, J., D. Grauel, L. Blümel, J. Hentschel, C. Marx, A. Blumrich, K. Focke, S. Becker, S. Wittig, S. Schinkel, O. H. Krämer and J. F. Beck. 2015. "RETRA exerts anticancer activity in Ewing's sarcoma cells independent of their TP53 status." European Journal of Cancer 51(7): 841-851.

Stracquadanio, G., X. Wang, M. D. Wallace, A. M. Grawenda, P. Zhang, J. Hewitt, J. Zeron-Medina, F. Castro-Giner, I. P. Tomlinson and C. R. Goding. 2016. "The importance of P53 pathway genetics in inherited and somatic cancer genomes." Nature reviews Cancer 16(4): 251-265.

Su, X., W.-j. Chen, S.-w. Xiao, X.-f. Li, G. Xu, J.-j. Pan and S.-w. Zhang. 2016. "Effect and Safety of Recombinant Adenovirus-P53 Transfer Combined with Radiotherapy on Long-Term Survival of Locally Advanced Cervical Cancer." Human gene therapy 27(12): 1008-1014.

Sun, Y., L. Cao, X. Sheng, J. Chen, Y. Zhou, C. Yang, T. Deng, H. Ma, P. Feng, J. Liu, W. Tan and M. Ye. 2017. "WDR79 promotes the proliferation of non-small cell lung cancer cells via USP7-mediated regulation of the Mdm2-P53 pathway." Cell Death & Disease 8(4): e2743.

Tal, P., S. Eizenberger, E. Cohen, N. Goldfinger, S. Pietrokovski, M. Oren and V. Rotter. 2016.

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1396.6.2.11.5]

"Cancer therapeutic approach based on conformational stabilization of mutant P53 protein by small peptides." Oncotarget 7(11): 11817-11837.

Tamura, R. E., R. B. da Silva Soares, E. Costanzi-Strauss and B. E. Strauss. 2016. "Autoregulated expression of P53 from an adenoviral vector confers superior tumor inhibition in a model of prostate carcinoma gene therapy." Cancer biology & therapy 17(12): 1221-1230.

Van Nostrand, J. L., M. E. Bowen, H. Vogel, M. Barna and L. D. Attardi. 2017. "The P53 family members have distinct roles during mammalian embryonic development." Cell Death Differ 24(4): 575-579.

Walerych, D., K. Lisek and G. Del Sal. 2015. "Mutant P53: One, No One, and One Hundred Thousand." Frontiers in Oncology 5: 289.

Wang, L., X.-C. Pang, Z.-R. Yu, S.-Q. Yang, A.-L. Liu, J.-H. Wang and G.-H. Du. 2017. "Actinomycin D synergistically enhances the cytotoxicity of CDDP on KB cells by activating P53 via decreasing P53–MDM2 complex." Journal of Asian Natural Products Research 19(6): 630-643.

Wang, Q., Y. Zou, S. Nowotschin, S. Y. Kim, Q. V. Li, C.-L. Soh, J. Su, C. Zhang, W. Shu and Q. Xi. 2017. "The P53 family coordinates Wnt and nodal inputs in mesendodermal differentiation of embryonic stem cells." Cell stem cell 20(1): 70-86.

Wasylishen, A. R. and G. Lozano. 2016. "Attenuating the P53 Pathway in Human Cancers: Many Means to the Same End." Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 6(8).

Wiegering, A., N. Matthes, B. Mühling, M. Koospal, A. Quenzer, S. Peter, C.-T. Germer, M. Linnebacher and C. Otto. 2017. "Reactivating P53 and Inducing Tumor Apoptosis (RITA) Enhances the Response of RITA-Sensitive Colorectal Cancer Cells to Chemotherapeutic Agents 5-Fluorouracil and Oxaliplatin." Neoplasia 19(4): 301-309.

Won, K. Y., S. J. Lim, G. Y. Kim, Y. W. Kim, S. A. Han, J. Y. Song and D. K. Lee. 2012. "Regulatory role of P53 in cancer metabolism via SCO2 and TIGAR in human breast cancer." Hum Pathol 43(2): 221-228.

Ye, S., J. Shen, E. Choy, C. Yang, H. Mankin, F. Hornicek and Z. Duan. 2016. "P53 overexpression increases chemosensitivity in multidrug-resistant osteosarcoma cell lines." Cancer chemotherapy and pharmacology 77(2): 349-356.

Yuan, H., M. He, F. Cheng, R. Bai, S. R. da Silva, R. C. T. Aguiar and S.-J. Gao. 2017. "Tenovin-6 inhibits proliferation and survival of diffuse large B-cell lymphoma cells by blocking autophagy." Oncotarget 8(9): 14912-14924.

Yuan, X.-S., L.-X. Cao, Y.-J. Hu, F.-C. Bao, Z.-T. Wang, J.-L. Cao, P. Yuan, W. Lv and J. Hu. 2017. "Clinical, cellular, and bioinformatic analyses reveal involvement of WRAP53 overexpression in carcinogenesis of lung adenocarcinoma." Tumor Biology 39(3): 1010428317694309.

Yue, X., Y. Zhao, Y. Xu, M. Zheng, Z. Feng and W. Hu. 2017. "Mutant P53 in Cancer: Accumulation, Gain-of-Function, and Therapy." Journal of Molecular Biology 429(11): 1595-1606.

Zhang, A., M. Xu and Y.-Y. Mo. 2014. "Role of the lncRNA–P53 regulatory network in cancer." Journal of Molecular Cell Biology 6(3): 181-191.

Zhao, D., W. M. Tahaney, A. Mazumdar, M. I. Savage and P. H. Brown. 2017. "Molecularly targeted therapies for P53-mutant cancers." Cellular and Molecular Life Sciences.

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1396.6.2.11.5]

Genetic Engineering and Biosafety Journal
Volume 6, Number 2

P53 researches and cancer therapy

Nasser Pouladi[1]*, Roghayeh Dehghan Alvar[2], Mohammad Ali Hossein Pour Feizi[3], Sepehr Abdolahi[1], Masoumeh Valipour[1]

1.Department of Biology, Faculty of Science, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran
2.Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3.Department of Animal Biology, Faculty of Natural Science, Tabriz University, Tabriz, Iran

Corresponding author: N.pouladi@azaruniv.edu or srna52@gmail.com

Abstract

Since the discovery of P53 in 1979 as a tumor antigen until today that has been established as an important tumor suppressor gene, over sixty-four thousand paper and research reports were published in PubMed including this protein name. Although the results of these investigations have been helped to clarify the structure, function and regulation of P53, they also led to more ambiguities and questions about this protein. Identification of different isoforms of P53, the discovery of a P53 natural antisense (Wrap53) and recent findings about its different roles in processes such as longevity, aging and metabolism have made P53 remain attractive for study. Delivering the wild type P53 gene to p53 mutant cancer cells, introduction of small molecules that reactivate mutant p53 or suppress its important regulator, MDM2, are among the cancer therapies developed based on p53. The present article attempts to review the history and functions of p53 and discuss about the treatment strategies have been developed based on its antitumor properties.

Keywords: P53, DNA Damage, Tumor Suppressor Proteins, Neoplasms

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1396.6.2.11.5]